

## ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПЕПТИДИЛ-АРГИНИН ДЕИМИНАЗЫ 4 ТИПА В КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Терешин О.С.<sup>1</sup>, Семенова А.Б.<sup>1</sup>, Важенин А.В.<sup>1</sup>, Долгушин И.И.<sup>2</sup>,  
Никушкина К.В.<sup>2</sup>, Никонова Т.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Уровень фермента пептидил-аргинин деиминазы 4 типа был определен в образцах сыворотки крови 98 первичных пациенток с раком молочной железы в период с января 2017 по апрель 2018 года. Они были разделены на 5 подгрупп на основании данных стандартного ИГХ: группа 1 — люминальный рак А, группа 2 — люминальный В HER2 негативный рак, 3 — люминальный В HER2 положительный, 4 — нелюминальный HER2 положительный и группа 5 — тройной негативный рак. Образцы крови (сыворотки) были забраны до начала любого вида специального лечения и в 41 случае также спустя 15-24 дня после радикальной операции. Контрольные образцы были взяты у 20 здоровых женщин. Уровень фермента определялся с помощью Human PAD-4 ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, КНР) на автоматическом анализаторе ADALTIS Personal LAB (Adaltis S.r.l., Италия). Статистический анализ проводился с применением IBM SPSS Statistics 19.

Среднее значение уровня фермента в сыворотке крови до начала лечения было 9,0 нг/мл и не изменилось в группе повторных измерений после операции. Средний уровень фермента в 5 исследуемых подгруппах был следующим: группа 1 — 11,05 нг/мл, группа 2 — 11,9 нг/мл, группа 3 — 10,8 нг/мл, группа 4 — 7,99 нг/мл, группа 5 — 9,9 нг/мл. Средний уровень фермента у здоровых женщин оказался значительно ниже — 1,5 нг/мл (0,0-2,0) нг/мл, чем у пациенток с раком молочной железы (U-критерий Манна-Уитни, U = 38,500, p < 0,001). Также уровень фермента был выше в группах более благоприятного по прогнозу люминального рака, однако для статистической значимости необходимо больше наблюдений.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, молекулярно-биологический подтип, противоопухолевый иммунитет

### Адрес для переписки:

Терешин Олег Станиславович  
ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр  
онкологии и ядерной медицины»  
454087, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42.  
Тел.: 8 (902) 899-19-39.  
E-mail: olegter@mail.ru

### Address for correspondence:

Tereshin Oleg S.  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and  
Nuclear Medicine  
454087, Russian Federation, Chelyabinsk,  
Blyukher str., 42.  
Phone: 7 (902) 899-19-39.  
E-mail: olegter@mail.ru

### Образец цитирования:

О.С. Терешин, А.Б. Семенова, А.В. Важенин,  
И.И. Долгушин, К.В. Никушкина, Т.И. Никонова  
«Повышение уровня пептидил-аргинин деиминазы  
4 типа в крови при различных молекулярно-  
биологических подтипах рака молочной железы»  
// Российский иммунологический журнал, 2020.  
Т. 23, № 1. С. 97-102.  
doi: 10.46235/1028-7221-011-ISL  
© Терешин О.С. и соавт., 2020

### For citation:

O.S. Tereshin, A.B. Semenova, A.V. Vazhenin,  
I.I. Dolgushin, K.V. Nikushkina, T.I. Nikonova  
“Increased serum level of peptidyl arginine deiminase  
type 4 in various molecular biological subtypes of breast  
cancer”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 1,  
pp. 97-102.  
doi: 10.46235/1028-7221-011-ISL  
DOI: 10.46235/1028-7221-011-ISL

## INCREASED SERUM LEVEL OF PEPTIDYL ARGININE DEIMINASE TYPE 4 IN VARIOUS MOLECULAR BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER

**Tereshin O.S.<sup>a</sup>, Semenova A.B.<sup>a</sup>, Vazhenin A.V.<sup>a</sup>, Dolgushin I.I.<sup>b</sup>,  
Nikushkina K.V.<sup>b</sup>, Nikonova T.I.<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>b</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** Level of enzyme peptidyl arginine deiminase type 4 (PAD-4) was determined in serum samples collected from 98 females with primary breast cancer within January, 2017 – April, 2018 divided into 5 groups according to immunohistochemistry data: group 1 – luminal A cancer, 2 – luminal B Her-2 negative, 3 – luminal B Her-2 positive, 4 – non-luminal Her-2 positive, 5 – triple negative cancer. Samples were collected prior to the onset of any anti-cancer treatment, and in 41 cases – 15-24 days after performing radical surgery. Control samples were obtained from 20 healthy females. Serum PAD-4 level was measured with Human PAD-4 ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, China) on automatic analyzer ADALTIS Personal LAB (Adaltis S.r.l., Italy). Statistical analysis was performed by using software IBM SPSS Statistics 19. Mean serum PAD-4 level before treatment was 9.0 ng/ml that did not change after surgery. However, mean PAD-4 level for healthy females was 1.5 ng/ml (0.0-2.0) ng/ml that significantly differed from cancer group (Mann–Whitney U test,  $U = 38.500$ ,  $p < 0.001$ ). In contrast PAD-4 level in various cancer groups was: group 1 – 11.05 ng/ml, group 2 – 11.9 ng/ml, group 3 – 10.8 ng/ml, group 4 – 7.99 ng/ml, group 5 – 9.9 ng/ml. Thus, level of serum PAD-4 was higher in groups with more favorable luminal cancer, but further research is needed to make definitive conclusions.

**Keywords:** breast cancer, molecular-biological subtype, tumor immune response

### Введение

Появление в практической онкологии новых препаратов с иммунотерапевтическим механизмом действия усиливает внимание исследователей к давно изучаемым вопросам противоопухолевого иммунитета и роли в нем нейтрофилов. В частности, вызывает интерес формирование из нуклеиновых кислот нейтрофила при участии фермента пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (peptidyl arginine deiminase type 4, PAD-4) нейтрофильной внеклеточной ловушки (neutrophil extracellular trap – NET) и значение этого явления в онкологии. Наиболее хорошо изученная роль ловушек – захват бактерий и патогенов, в то время как их возможная роль в противоопухолевом иммунитете оценивается по-разному. Tohme S. и соавт. при исследовании пациентов, которым произведена резекция печени по поводу метастазов колоректального рака, обнаружили, что при интенсивном формировании NET в тканях безрецидивная выживаемость снижалась более чем в 4 раза. Авторы также отмечают, что в экспериментальной

модели на мышах подобный негативный эффект был преодолен путем разрушения NET ферментом ДНКазой или подавлением активности пептидил-аргинин деиминазы [11]. Berger-Achituv S. и соавт. обнаружили NET в образцах опухоли у 2 из 8 пациентов педиатрической клиники, получавших химиотерапию с диагнозом «саркома Юинга». У обоих произошел ранний рецидив в сроки 12-18 мес. У шести пациентов без NETs рецидив не наступил при сроках наблюдения от 13 до 43 мес. Авторы делают вывод, что образование NET опухоль-ассоциированными нейтрофилами (tumor associated neutrophil) имеет протуморогенный эффект при саркоме Юинга и может рассматриваться как негативный прогностический фактор [1]. Поскольку ключевую роль в процессе формирования NETs играет пептидил-аргинин деиминаза 4 типа (PAD-4), осуществляющая цитруллинизацию гистонов в нейтрофилах [7, 14], роль этого фермента в реализации противоопухолевого иммунитета заслуживает отдельного внимания. Цитруллинизация – один из более 200 известных

на сегодня вариантов посттрансляционных модификаций генома, приводящих к изменению структуры и функции белков. Конвертирование пептидил-аргинина в пептидил-цитруллин впервые описано Rogers G. и Simmonds D. в 1958 г., при исследовании протеинов волосяного фолликула [8]. На сегодня известно 5 изоэнзимов: PAD-1-4 и PAD-6, с индивидуальной специфичностью, таргетными субстратами и распределением в тканях. Так, PAD-1, PAD-3 обнаруживаются в эпидермисе и волосяных фолликулах, PAD-2 — в ЦНС, селезенке, скелетных мышцах, лейкоцитах, PAD-4 — в лимфоцитах крови, макрофагах, нейтрофилах, клетках молочной железы и целом ряде злокачественных опухолей, PAD-6 — в ооцитах, эмбриональных стволовых клетках [12]. В нормальных физиологических условиях ферменты неактивны. Для активации необходим высокий уровень кальция, что происходит, например, при смерти клетки, когда кальций проходит из внеклеточного пространства через разрушенную клеточную оболочку или высвобождается из внутриклеточных структур [6]. После активации они осуществляют цитруллинизацию структурных протеинов, таких как виментин, филаггрин, гистоны H1, H2A, H3, H4, и ряда других [4, 9]. Роль PAD-4 в развитии онкологических заболеваний активно изучается.

Chang X. и соавт. провели исследование уровней PAD-4 в крови и тканях в норме и при различных заболеваниях, включая опухоли. При иммуногистохимическом исследовании образцов ткани экспрессия PAD-4 выявлена при всех видах исследованных солидных злокачественных опухолей с разной частотой и более чем в 40% при лимфомах. Экспрессия PAD-4 в 96,8-100% была обнаружена при раке молочной железы, мочевого пузыря, яичников, остеосаркоме, раке легкого (аденокарциноме), желудка, печени, кожи, эндометрия, хондроме; в 84-95% — еще при нескольких видах рака. При этом значимого повышения уровня не было найдено при лейомиоме желудка, миоме матки, гиперплазии эндометрия, нейрофиброме, шванноме и ряде других доброкачественных опухолей. Из 150 исследованных образцов рака молочной железы экспрессия PAD-4 выявлена в 96% случаев (144 образца из 150), а при фиброаденоме молочной железы — только в 6,5% (5 из 79 случаев). Уровень mPNC, кодирующей PAD-4, при фиброаденомах молочной железы был ниже, чем при раке, но выше, чем в

здоровых тканях. Также было проведено 1121 исследование уровня PAD-4 в крови (метод ELISA). Забор крови у пациентов со злокачественными опухолями производился за 4-6 дней до удаления опухоли и повторно — после операции, а также тесты были проведены у пациентов с доброкачественными новообразованиями, неопухолевыми воспалительными заболеваниями и здоровых добровольцев. Уровень PAD-4 в крови был значимо повышен у пациенток с раком молочной железы ( $n = 112$ ), гепатоцеллюлярной карциномой, раком легкого, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, простаты, шейки матки и мочевого пузыря ( $p < 0,01$ ), но не был повышен при раке эндометрия и щитовидной железы, миоме матки. После удаления опухоли уровень фермента значительно уменьшался при раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме, раке легкого, желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы ( $p < 0,05$ ). Пациенты с фиброаденомой молочной железы, аденомой щитовидной железы, гепатитами А и В, циррозом печени, пульмонитом, острым панкреатитом или аппендицитом имели более высокий уровень фермента, чем здоровые, а при циррозе печени — даже более высокий, чем при злокачественных новообразованиях [3]. Позднее авторы высказывали предположение, что обнаруженное ими исчезновение CD34 с поверхности опухолевых клеток, экспрессирующих PAD-4, может быть компонентом защиты опухолевой клетки от иммунной системы. По их мнению, повышенный уровень активности PAD в опухолевой ткани, цитруллинизация гистонов и структурных протеинов могут приводить к дисрегуляции экспрессии генов, в том числе генов-супрессоров опухолевого роста, стимулируя туморогенез и подавляя апоптоз [2]. По данным Guo Q., цитруллинизация при участии PAD-4 протеина «ингибитор роста 4» (ING4) предотвращает связывание последнего с геном p53, подавляя соответствующий сигнальный путь, что стимулирует пролиферацию [5]. Данные о роли PAD-4 в развитии опухолевого заболевания противоречивы. Stadler S. и соавт. считают, что PAD-4 снижает инвазивные свойства рака молочной железы *in vitro* и *in vivo*. В этом исследовании, проведенном на культуре клеток РМЖ и ксенографте у лабораторных животных, подавление активности PAD-4 приводило к увеличению эпителиально-мезенхимальных

переходов и инвазии [10]. По мнению других авторов, роль PAD-4 в туморогенезе и течении опухолевого процесса разнонаправленна при разных видах опухолей [13].

Несмотря на уже проведенные исследования, убедительно продемонстрировавшие повышение уровня PAD-4 при раке молочной железы и целом ряде других злокачественных опухолей, наши знания о роли фермента в возникновении и развитии заболевания весьма ограничены. В доступной нам литературе оценка уровня фермента при различных молекулярно-генетических подтипах РМЖ не проводилась, что является свидетельством актуальности исследования.

**Цель исследования** — определить уровень фермента PAD-4 в крови первичных пациенток с раком молочной железы различных молекулярно-генетических подтипов.

## Материалы и методы

Исследован уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови 98 первичных пациенток с диагнозом «рак молочной железы», проходивших лечение в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с января 2017 по апрель 2018 года. В иссле-

дуемой группе больше всего было пациенток со 2-й стадией заболевания — 44, с 1-й стадией — 29, с 3-й стадией — 22, с 4-й стадией — 3. Пациентки с 4-й стадией получали химиотерапевтическое лечение, все остальные были радикально прооперированы, из них 15 — после завершения дооперационной химиотерапии. Забор крови производился до начала любого вида специального лечения и в 41 случае — повторно после радикальной операции. В качестве контроля использованы образцы сыворотки крови, взятые у 20 здоровых женщин-доноров областной станции переливания крови. Средний возраст женщин в исследуемой группе — 54,2 года (31-79), в контрольной — 55,6 лет. Исследование фермента проводилось с помощью Human PADI4 (Peptidyl arginine deiminase type IV) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, KHP) на автоматическом анализаторе ADALTIS Personal LAB (Adaltis S.r.l., Итали). Статистический анализ выполнялся с помощью IBM SPSS Statistics 19.

## Результаты

Медиана уровня PAD-4 до лечения в крови больных женщин составила 9,0 (7,0-12,1) нг/мл, в крови здоровых 1,5 (0,0-2,0) нг/мл, различие

**ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ПЕПТИДИЛ-АРГИНИН ДЕИМИНАЗЫ 4 ТИПА (PAD-4) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ (ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ)**

TABLE 1. SERUM LEVEL OF ENZYME PEPTIDYL ARGININE DEIMINASE TYPE 4 (PAD-4) IN DIFFERENT MOLECULAR-BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER AND CONTROL GROUP (HEALTHY INDIVIDUALS)

Молекулярно-биологический подтип Molecular-biological subtype	Число наблюдений Amount of cases	Среднее значение PAD-4, нг/мл Mean value PAD-4, ng/ml	Ст. ошибка Mean-square error
Люминальный А Luminal A	35	11,0514	0,93345
Люминальный В HER2- Luminal B HER2-	22	11,8955	1,15362
Люминальный В HER2+ Luminal B HER2+	12	10,7917	2,89177
Нелюминальный HER2+ Non-luminal HER2+	7	7,9857	0,47027
Тройной негативный Triple negative	8	9,9	1,466
Контрольная группа Control group	20	1,92	0,314



статистически значимо (U-критерий Манна–Уитни,  $U = 38,500$ ,  $p < 0,001$ ). Все женщины исследуемой группы были разделены по суррогатным критериям стандартного иммуногистохимического исследования на 5 молекулярно-биологических подтипов: 1 – люминальный рак А (положительные рецепторы эстрогена и прогестерона,  $Ki-67 \leq 20\%$ ), 2 – люминальный рак В HER2 отрицательный ( $Ki-67 > 20\%$ ), 3 – люминальный В HER2 положительный рак, 4 – нелюминальный HER2 положительный рак, 5 – тройной негативный рак. Результаты тестирования для этих подгрупп и контрольной группы показаны в таблице 1.

Среднее значение PAD-4 для люминальных подтипов рака оказалось равным  $11,6 \pm 6,14$  нг/мл, для нелюминальных –  $8,82 \pm 3,31$  нг/мл, различие значимо при  $p = 0,041$ . У 41 пациентки кровь была взята повторно, через 20–24 дня после операции. Медиана уровня фермента после операции составила 9,0 нг/мл (6,9–13,1), значимых отличий с уровнем до лечения нет (критерий Вилкоксона  $Z = -0,54$ ,  $p = 0,59$ ). При исследовании непараметрических корреляций (тест Спирмена) уровня PAD-4 до лечения с размером опухоли, возрастом пациентки, SUV опухоли при позитронно-эмиссионной томографии, количеством пораженных лимфоузлов, степенью злокачественности, стадией по TNM, уровнем KI-67 имелась корреляционная связь с возрастом ( $r_s = 0,2$ ;  $p = 0,049$ ). При исследовании корреляций с теми же показателями уровня PAD-4 после лечения имелась корреляционная связь со значением N в классификации TNM ( $r_s = 0,346$ ;  $p = 0,031$ ). Для SUV опухоли установлена средняя прямая корреляционная связь с молекулярно-биологическим подтипом опухоли ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,031$ ),

с уровнем KI-67 ( $r_s = 0,634$ ;  $p < 0,001$ ) и слабая со степенью злокачественности ( $r_s = 0,352$ ;  $p = 0,030$ ).

## Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови пациенток с диагнозом «рак молочной железы» значимо выше, чем у здоровых женщин, что согласуется с литературными данными. В нашем исследовании не подтверждено описанное другими авторами снижение уровня фермента после удаления опухоли. При контрольном заборе крови через 20–24 дня после операции значимого снижения уровня фермента в нашем исследовании не выявлено. Прямое сравнение результатов считаем неоправданным – использовались разные тест-системы, разные контингенты больных, сроки забора материала. По нашим данным, уровень PAD-4 при более благоприятном по прогнозу люминальном раке молочной железы оказался выше, чем при более агрессивном нелюминальном и тройном негативном раке. Это может свидетельствовать о более эффективной защите от иммунного ответа более агрессивных опухолей, хотя эта гипотеза на данный момент не может считаться подтвержденной.

В целом сделаны только первые шаги к пониманию возможной роли пептидил-аргинин деиминазы 4 типа в патогенезе рака молочной железы. Оценивая результаты тестирования при разных подтипах рака молочной железы, следует учитывать, что гетерогенность заболевания далеко не исчерпывается упрощенным разделением на подтипы по результатам иммуногистохимического исследования.

## Список литературы / References

1. Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abed U.A., Kühn L.I., Ben-Ezra J., Elhasid R., Zychlinsky A. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, pp. 1–5.
2. Chang X., Fang K. PADI4 and tumorigenesis. *Cancer Cell Int.*, 2010, Vol. 10, no. 7, pp. 1–6.
3. Chang X., Han J., Pang L., Zhao Y., Yang Y., Shen Z. Increased PADI4 expression in blood and tissues of patients with malignant tumors. *BMC Cancer*, 2009, Vol. 9, pp. 1–11.
4. Christophorou M.A., Castelo-Branco G., Halley-Stott R.P., Oliveira C.S., Loos R., Radzishewska A., Mowen K.A., Bertone P., Silva J.C., Zernicka-Goetz M., Nielsen M.L., Gurdon J.B., Kouzarides T. Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin. *Nature*, 2014, Vol. 507, no. 7490, pp. 104–108.
5. Guo Q., Fast W. Citrullination of inhibitor of growth 4 (ING4) by peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) disrupts the interaction between ING4 and p53. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, pp. 17069–17078.
6. Hensen S.M., Pruijn G.J. Methods for the detection of peptidylarginine deiminase (PAD) activity and protein citrullination. *Mol. Cell Proteomics.*, 2014, Vol. 13, pp. 388–396.
7. Nauseef W.M., Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 602–611.

8. Rogers G.E., Simmonds D.H. Content of citrulline and other aminoacids in a protein of hair follicles. *Nature*, 1958, Vol. 182, pp. 186-187.
9. Saiki M., Watase M., Matsubayashi H., Hidaka Y. Recognition of the N-terminal histone H2A and H3 peptides by peptidylarginine deiminase IV. *Protein Pept. Lett.*, 2009, Vol. 16, pp. 1012-1016.
10. Stadler S.C., Vincent C.T., Fedorov V.D., Patsialou A., Cherrington B.D., Wakshlag J.J., Mohanan S., Zee B.M., Zhang X., Garcia B.A., Condeelis J.S., Brown A.M., Coonrod S.A., Allis C.D. Dysregulation of PAD4-mediated citrullination of nuclear GSK3 $\beta$  activates TGF- $\beta$  signaling and induces epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, Vol. 110, pp. 11851-11856.
11. Tohme S., Yazdani H.O., Al-Khafaji A.B., Chidi A.P., Loughran P., Mowen K., Wang Y., Simmons R.L., Huang H., Tsung A. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress. *Cancer Res.*, 2016, Vol. 76, pp. 1367-1380.
12. Wang S., Wang Y. Peptidylarginine deiminases in citrullination, gene regulation, health and pathogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2013, Vol. 1829, pp. 1126-1135.
13. Witalison E., Thompson P., Hofseth L. Protein arginine deiminases and associated citrullination: physiological functions and diseases associated with dysregulation. *Curr. Drug. Targets.*, 2015, Vol. 16, pp. 700-710.
14. Zawrotniak M., Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) – formation and implications. *Acta Biochim. Pol.*, 2013, Vol. 60, pp. 277-284.

---

**Авторы:**

**Терешин О.С.** — к.м.н., заведующий отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия

**Семенова А.Б.** — д.м.н., заведующая лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия

**Важенин А.В.** — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия

**Долгушин И.И.** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Никושкина К.В.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Никонова Т.И.** — младший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

---

**Authors:**

**Tereshin O.S.**, PhD (Medicine), Head, Breast Oncology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Semenova A.B.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Vazhenin A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Dolgushin I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director, Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Nikushkina K.V.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Nikonova T.I.**, Junior Research Associate, Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 31.05.2019  
Отправлена на доработку 20.09.2019  
Принята к печати 18.12.2019

---

Received 31.05.2019  
Revision received 20.09.2019  
Accepted 18.12.2019